

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] リサイオ点滴静注液100mg
[一 般 名] チオテパ
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 3 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

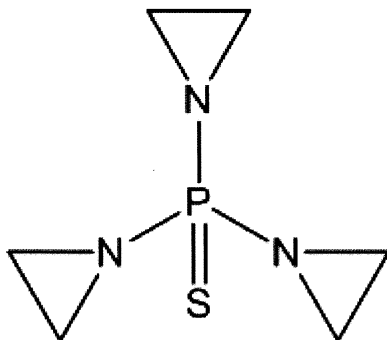
平成 31 年 2 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] リサイオ点滴静注液 100 mg
[一 般 名] チオテパ
[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 3 日
[剤形・含量] 1 バイアル (2.5 mL) 中にチオテパ 100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_6H_{12}N_3PS$

分子量: 189.22

化学名:

(日 本 名) トリス(アジリジン-1-イル)ホスフィンスルフィド

(英 名) Tris(aziridin-1-yl)phosphine sulfide

[特 記 事 項] 迅速審査 (平成 30 年 7 月 30 日付け薬生薬審発 0730 第 9 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、感染症、胃腸障害、骨髄抑制、腎機能障害、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、皮膚障害、血栓性微小血管症及び肝中心静脈閉塞症/類洞閉塞症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療

[用法及び用量]

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200 mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	リサイオ点滴静注液 100 mg
〔一 般 名〕	チオテパ
〔申 請 者〕	大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 7 月 3 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル (2.5 mL) 中にチオテパ 100 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療
〔申請時の用法・用量〕	通常、メルファランとの併用において、チオテパとして 200 mg/m ² を 1 日 1 回 2 日間投与し、5 日休薬した後、さらに 2 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	31

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 American Cyanamid 社により創製されたエチレンイミン系のアルキル化剤であり、腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

なお、本邦では、1959 年 9 月に住友化学工業株式会社（1984 年 10 月に住友製薬株式会社、2005 年 10 月に大日本製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）に承継）が、「白血病（慢性骨髄性・亜急性骨髄性・慢性リンパ性）・赤血球過多症・ホジキン氏病・リンパ肉腫・細網肉腫・乳癌・肺癌 卵巣癌・子宮癌・胃癌・膵臓癌・膀胱腫瘍・悪性絨毛上皮腫・及びこれらの転移病巣並びに癌性腹膜炎の自覚的並びに他覚的症状の緩解」の効能・効果で本薬を含有する注射剤（販売名：テスパミン注射液）の承認を取得し、1982 年 8 月の再評価結果に基づき、当該注射剤の効能・効果は「下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、乳癌、卵巣癌、膀胱腫瘍 ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。悪性リンパ腫（ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫）、胃癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌」に変更された。その後、本薬の安定供給が困難となったことから、テスパミン注射液は 2010 年 9 月に承認整理された。

1.2 開発の経緯等

海外では、1990 年～2000 年代にかけて小児悪性固形腫瘍患者に対する自家 HSCT の前治療としての本薬の使用に関する複数の公表論文が報告された（J Clin Oncol 1998; 16: 210-21、Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 1169-75 等）。

EU では、スイス ADIENNE 社により、上記の公表論文等を基に、2008 年 7 月に本薬の自家又は同種 HSCT の前治療（小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療を含む）に関する承認申請が行われ、2010 年 3 月に「TEPADINA is indicated, in combination with other chemotherapy medicinal products: when high dose chemotherapy with HPCT support is appropriate for the treatment of solid tumours in adult and paediatric patients.」を効能・効果として承認された。

なお、2018 年 10 月時点において、本薬は小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に関する効能・効果にて、35 の国又は地域で承認されている。

本邦では、テスパミン注射液の製造販売期間中において、本薬は悪性固形腫瘍及び造血器悪性腫瘍における HSCT の前治療に使用されていたこと、及び海外での承認状況を踏まえ、日本血液学会等から自家又は同種 HSCT の前治療¹⁾に係る本薬の開発要望が医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に提出された。2012 年 3 月に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年 4 月に厚生労働省から自家又は同種 HSCT の前治療に対する本薬の開発企業の募集が行われた。申請者は、2013 年 9 月に上記の募集に応じ、

¹⁾ 要望内容については、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2012 年 3 月 23 日開催）において、「自家又は同種造血幹細胞移植の前治療（成人及び小児）」とされていたが、要望者により、本薬の迅速な開発に繋げるため、既に国内外の有効性及び安全性に関するエビデンスが蓄積している範囲である「下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫（ブスルフェンとの併用）、小児固形癌（メルファランとの併用）」に変更された。当該変更は、第 34 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2018 年 3 月 23 日開催）において報告された。

本薬の開発に着手した (https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)。

以上を踏まえ、申請者により、本薬の国内臨床開発を目的とした製剤化の検討等が2015年から開始され、テスパミン注射液及び海外の市販製剤と異なる処方注射剤を用いて、小児悪性固形腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（DA901012試験）が、2016年11月から実施された。

今般、小児悪性固形腫瘍における自家HSCTの前治療に関して、国内外における教科書、診療ガイドライン、公表論文及びDA901012試験を主要な科学的根拠として、本薬の申請が行われた。

なお、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課より、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高い品目として、迅速処理の通知が機構宛に発出されている（平成30年7月30日付け薬生薬審発0730第9号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、[]によりMF登録番号[]としてMFに登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶又は粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、2種類の結晶形（[]及び[]晶）が確認されているものの、原薬の保管条件下（[]）では[]晶で存在することが示されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR（¹H-、¹³C-及び³¹P-NMR）、質量スペクトル及びUV/VISにより確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR及びLC）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））、水分及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験*	実生産スケール：3ロット	5±3℃	—	[]キャップ	[]カ月
加速試験*	実生産スケール：3ロット	25±2℃	60±5%RH	ブ付き []ボトル	6カ月

—：調整せず、*：原薬において[]不純物（類縁物質A）は未測定であるものの、類縁物質Aは[]、並びに[]安定性試験（苛酷試験（温度：40℃、保存期間：4日間）及び長期保存試験（温度：5±3℃、保存期間：[]カ月：2ロット、[]カ月：1ロット）の結果、類縁物質Aの含量は[]であり、いずれの試験でも増加傾向は認められなかった、と申請者は説明している。

以上の結果に加え、[]を考慮し、原薬のリテスト期間は、[]キャップ付き[]ボトルに入れて[]で保存するとき、[]カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (2.5 mL) あたり原薬 100 mg を含有する注射剤である。製剤には、マクロゴール 400 が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[]、[]、[]、[]及び包装・表示からなる工程により製造される。重要工程は[]工程とされ、[]、[]、[]及び[]工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応）、純度試験（類縁物質（LC））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（LC）が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験（LC）が設定された。また、純度試験（類縁物質（LC））について、申請時は類縁物質B群 []のうち含量が最も多い主類縁物質のみ規格値が設定されていたものの、審査の過程において、その他の類縁物質B []についても規格値が設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、加速試験の 6 カ月時点において一部の []類縁物質B []及びその他の類縁物質が規格値を逸脱した。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	5±3℃	—	クロロブチルゴム製ゴム栓、アルミニウム/ポリプロピレンキャップ及びガラスバイアル	18 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

—：調整せず

以上より、製剤の有効期間は、クロロブチルゴム製ゴム栓、アルミニウム/ポリプロピレンキャップ及びガラスバイアルに包装し 2～8℃で保存するとき、18 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤であるマクロゴール 400 が含有されている。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の適応疾患の重篤性を考慮すると、使用前例としない添加剤として取り扱うことを前提として、本製剤におけるマクロゴール 400 の使用は許容可能と判断した。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、マクロゴール 400 は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法、並びに安定性について問題は無いと判断した。

2.R.1.2 安全性について

ウサギを用いたマクロゴール 400 の 5 週間反復静脈内投与毒性試験において、350 mg/kg/日の投与により、死亡、血中尿素窒素の増加、並びに尿細管上皮及び肝実質の混濁腫脹等の病理組織学的変化が認められている（The MAK Collection for Occupational Health and Safety 1998;10: 247-70）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の適応疾患の重篤性を考慮すると、本製剤におけるマクロゴール 400 の使用は許容可能と考えるものの、本製剤の臨床使用時に肝臓及び腎臓に毒性が発現する可能性があることから、マクロゴール 400 については、使用前例としない添加剤として取り扱うことが適切であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬理試験に関する資料として、評価資料は提出されておらず、参考資料として公表論文及びテスパミン注射液の既承認時資料が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 小児悪性固形腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.3.01、4.3.02)

小児悪性固形腫瘍の一つである髄芽腫由来 TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、本薬の TE-671、D283 MED 及び Daoy 細胞株に対する 90%コロニー形成阻害濃度は、それぞれ 94.6、136.40 及び 76.30 $\mu\text{mol/L}$ であった。

小児悪性固形腫瘍の一つであるラブドイド腫瘍由来 BT16 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の 50%細胞増殖阻害濃度は 94.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.3.01)

Daoy 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積の中央値が 350 mm^3 に達した日に本薬 61.8 mg/m^2 が単回腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、対照（生理食塩液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p \leq 0.01$ 、Wilcoxon rank sum test）。

Daoy 細胞株を脳内移植したヌードマウスを用いて、移植後 21 日目に本薬 61.8 mg/m^2 が単回腹腔内投

与され、生存期間が検討された。その結果、対照（生理食塩液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な生存期間（中央値）の延長が認められた（ $p \leq 0.01$ 、Wilcoxon rank sum test）。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.01 [非 GLP 試験、参考資料]）

ウサギ（5 例/群）に本薬 5 及び 10 mg/kg が単回静脈内投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 5 及び 10 mg/kg 群で投与終了 3～4 時間後に軽度の体温上昇、並びに本薬 10 mg/kg 群で投与終了 3 時間後に軟便が認められた。

3.2.2 心血管系に及ぼす作用（CTD 4.2.1.3.01 [非 GLP 試験、参考資料]）

ウサギ摘出心房を用いて心拍数及び収縮力に対する本薬 0.001 及び 0.01 mg/mL の影響が検討された。その結果、本薬 0.01 mg/mL 群において、収縮力が 25%抑制されたものの、当該所見は回復性が認められた。

イヌに本薬 1、3、5、10 及び 20 mg/kg が静脈内投与され、血圧に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.01 [非 GLP 試験、参考資料]）

イヌに本薬 1、3、5、10 及び 20 mg/kg が静脈内投与され、呼吸運動に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

本薬は、エチレンイミン系のアルキル化剤であり、グアニン等をアルキル化することで、DNA を架橋し、DNA 合成を阻害すること等により（Cancer Treat Rev 2000; 26: 257-68）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている（3.1.1 参照）。

以上の本薬の作用機序、及び小児悪性固形腫瘍の一つである髄芽腫由来細胞株に対して本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと（3.1.1 参照）に加え、自家 HSCT の前治療は腫瘍細胞を可能な限り減少させることを目的として実施されること（造血幹細胞移植学会ガイドライン第 2 巻 2015）等を考慮すると、本薬は、癌腫を問わず小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療として有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験に関する資料として、評価資料は提出されておらず、参考資料として本薬をマウス、ラット、サル、ウサギ及びイヌに静脈内投与した際の PK、本薬の代謝酵素等に関する公表論文が提出された。

4.1 吸収

雄性マウス及び雄性ラットに ^{32}P 標識体 2 mg/kg が単回静脈内投与され、血液中放射能が検討された。投与 2 分後におけるマウス及びラットの血液中放射能は、それぞれ投与放射能の 10 及び 14%であった (Biochem Pharmacol 1959; 3: 42-50)。

雄性サルに本薬 0.9 mg/kg が単回静脈内投与され、血漿中本薬濃度が検討された。血漿中本薬濃度は投与 15 分後に $C_{\max}$ (約 1 $\mu\text{g/mL}$) を示し、その後速やかに消失した。静脈内投与時の AUC、CL 及び Vd は、それぞれ 32 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ 、37 mL/min/kg 及び 1.72 L/kg であった (Cancer Res 1986; 46: 6101-4)。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性マウス及び雄性ラットに ^{32}P 標識体 2 mg/kg が単回静脈内投与され、放射能の組織分布が検討された。いずれの動物種においても、検討されたすべての組織 (脾臓、腎臓、肝臓及び精巣) における放射能濃度は投与 2~30 分後に最高値に達し、投与 9 日後に概ね消失した (Biochem Pharmacol 1959; 3: 42-50)。

Walker 256 肉腫を皮下移植した雌雄ラット及び未移植の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg が単回腹腔内投与され、放射能の組織分布が検討された。両ラット間で、放射能の組織分布に明確な差異は認められなかった。検討されたすべての組織 (脳、肺、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、骨格筋、胃、小腸、結腸及び腫瘍組織) の放射能濃度は、血漿中放射能濃度と比較して高値を示した。検討された組織のうち、胃を除く組織の放射能濃度は投与 30 分後に最高値に達し、胃を除く組織からの放射能の消失は血漿と比較して緩やかであった (Cancer Chemother Rep 1964; 39: 7-13)。

雄性サルに本薬 0.9 mg/kg が単回静脈内投与され、脳脊髄液及び血漿中本薬濃度が検討された。脳脊髄液中本薬濃度は投与 15 分後に $C_{\max}$ (約 1 $\mu\text{g/mL}$) を示した後に、血漿と同様の推移で脳脊髄液中から消失した。脳脊髄液及び血漿中本薬の AUC_{inf} はそれぞれ 34 及び 32 $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ であった (Cancer Res 1986; 46: 6101-4)。以上より、本薬は血液脳関門を通過し、中枢に移行すると考えられた、と申請者は説明している。

4.2.2 タンパク結合

イヌの血漿と本薬 (2.0 $\mu\text{g/mL}$) を用いて、超遠心法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。イヌにおける本薬の血漿タンパク結合率は 0~10%であった (Cancer Res 1960; 20: 524-32)。

ヒトの血清と ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{g/mL}$) を室温で 12 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血清タンパク結合が検討された。健康成人及びがん患者における本薬の血清タンパク結合率は、それぞれ 8 及び 13%であった (Cancer Chemother Pharmacol 1987; 20: 319-23)。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、マウス及びラットを用いた催奇形性試験において胎児への影響が認められていること（5.5 参照）から、本薬又はその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行すると考えられる、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

以下の公表論文（Cancer Chemother Pharmacol 2002; 49: 461-7）、ヒトの肝臓における CYP2B6 の発現量は CYP3A4 の約 100 分の 1 であること（J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 414-23）等を考慮すると、ヒトにおける本薬から TEPA への代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える、と申請者は説明している。

- CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に対する阻害剤²⁾の存在下又は非存在下において、ヒト肝ミクロソームと本薬（100 µmol/L）を NADPH 存在下において 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の代謝物及び代謝に関わる CYP 分子種が検討された。その結果、本薬は TEPA へ代謝され、当該代謝はケトコナゾールによって阻害された。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（CYP2A6、2B6、2E1 及び 3A4）を発現させたミクロソームと本薬（50～100 µg/mL）を NADPH 存在下において 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の TEPA への代謝に係る CYP 分子種が検討された。その結果、ヒト CYP2B6 又は 3A4 を発現させたミクロソームにより TEPA が生成し、TEPA の生成速度はいずれも 4～5 pg/min/pmol CYP であった。

また、本薬をグルタチオン及びヒトグルタチオン S-トランスフェラーゼ存在下において 37℃でインキュベートした結果、本薬はグルタチオン抱合体へ変換されたこと（Cancer Res. 1995; 55: 1701-6）等から、本薬はグルタチオン抱合により代謝されると考える、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vivo*

雄性マウス、雄性ラット、並びにウサギ及びイヌ（いずれも性別不明）に ³²P 標識体 2 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中及び尿中代謝物が検討され、以下の結果が得られた（Biochem Pharmacol 1959; 3: 42-50）。

- 雄性マウスから採取された血漿及び尿中には主に無機リンが検出された。
- 雄性ラット及びイヌから採取された血漿及び尿中には主に TEPA が検出された。
- ウサギから採取された尿中には主に TEPA が検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄

雌性イヌに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿中排泄率（投与放射能に対する割合）及び未変化体の尿中排泄率（投与量に対する割合）が検討された。その結果、投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率は 75～85%、未変化体の尿中排泄率は 0.2～0.3%であった（J Lab Clin Med 1962; 60: 818-25）。

²⁾ ①CYP1A2、②2A6、③2C9、④2C19、⑤2D6、⑥2E1 及び⑦3A4 の阻害剤として、それぞれ①フラフィリン、②クマリリン、③スルファフェナゾール、④オメプラゾール、⑤キニジン、⑥4-メチルピラゾール及びジスルフィラム、並びに⑦ケトコナゾール及びトロレANDOMAisin が用いられた。

雌性イヌに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及び TEPA の尿中排泄率（投与量に対する割合）が検討された。その結果、未変化体及び TEPA の尿中排泄率は、それぞれ 0.3～0.4 及び 8～13% であった（Cancer Res 1960; 20: 524-32）。

以上より、本薬は主に代謝により消失し、代謝物は尿中に排泄され则认为、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。しかしながら、①分子量が小さく、かつ血漿タンパク結合率が低い化合物は母体から乳汁へ移行しやすいこと（Clin Obstet Gynecol 2015; 58: 868-84）、並びに②本薬の分子量（189.22）及び血清タンパク結合率（4.2.2 参照）を考慮すると、本薬は乳汁中へ移行する可能性がある则认为、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 代謝酵素

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の基質³⁾を本薬（0～100 µmol/L）及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、Ki 値は 4.8 µmol/L であった（Drug Metab Dispos 2002; 30: 525-30）。以上より、臨床使用時において、本薬による CYP2B6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はある则认为、と申請者は説明している。

4.5.2 トランスポーター

本薬は P-gp の基質である旨が報告されている（PLoS One 2013; 8: e61512）。また、本薬は OATP1B1 及び 1B3 並びに MATE1 を阻害しない旨が報告されている（J Med Chem 2012; 55: 4740-63、Drug Metabol Drug Interact 2011; 26: 181-9）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

in vitro において、本薬は主に CYP3A4 により代謝されること（4.3.1 参照）、CYP2B6 を阻害すること、及び P-gp の基質となること（4.5 参照）がそれぞれ報告されている。また、本申請において、酵素誘導を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する試験の成績は提出されなかった。

申請者は、本薬と①CYP3A 阻害剤若しくは CYP3A 誘導剤、②CYP1A2、2B6 若しくは 3A 基質、又は③P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

³⁾ CYP①1A2、②2D6、③2E1、④3A4、⑤2B6 及び 2C19、並びに⑥2C8 及び 2C9 の基質として、それぞれ①フェナセチン、②デキストロメトルフアン、③クロルゾキサゾン、④ミダゾラム、⑤S-メフェニトイン、及び⑥トルブタミドが用いられた。

- 国内第 I 相試験 (DA901012 試験) において、本薬が CYP3A 阻害剤若しくは誘導剤、CYP1A2 若しくは 3A 基質、又は P-gp 阻害剤と併用投与された患者が認められたが、(i) CYP3A 阻害剤、CYP1A2 若しくは 3A 基質、又は P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと、(ii) CYP3A 誘導剤との併用による本薬の有効性への影響は認められなかったこと等から、CYP3A 阻害剤若しくは誘導剤、CYP1A2 若しくは 3A 基質、又は P-gp 阻害剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- 主に CYP2B6 により代謝されるシクロホスファミド水和物と本薬との併用投与において、シクロホスファミド水和物の活性代謝物である 4-水酸化シクロホスファミドの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 62 及び 26% 低下することが報告されていること (Cancer Chemother Pharmacol 2000; 46: 119-27) から、シクロホスファミド水和物との併用には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。なお、シクロホスファミド水和物以外の CYP2B6 基質が、臨床において本薬と併用される可能性は低いこと等から、当該薬剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬と①CYP3A 阻害剤若しくは CYP3A 誘導剤、②CYP1A2、2B6 若しくは 3A の基質、又は③P-gp 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、現時点で得られている情報は限られていると考える。当該情報は、本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、その他の試験 (不純物の毒性試験) の成績が提出された。また、本薬の毒性については、不純物の毒性試験を除き、公表論文及びテスパミン注射液の既承認時資料を用いて考察がなされている。

5.1 単回投与毒性試験

以下のマウス、ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験の成績が提出された (Cancer Chemother Rep 1962; 24: 7-17、久留米医学会雑誌 1961; 24: 562-84 等)。

- マウスにおいて、下痢、衰弱、食欲不振、体重減少、鼻出血及び白血球数の減少が認められ、LD₅₀ は、経口投与で 40~45 mg/kg、皮下投与で 19.5 mg/kg、静脈内投与で 14.5 mg/kg、腹腔内投与で 17~24 mg/kg とされた。
- ラットにおいて、下痢、鼻出血及び体重減少が認められ、LD₅₀ は、経口投与で 55 mg/kg、静脈内投与で 10.5 mg/kg、腹腔内投与で 9.4~11 mg/kg とされた。
- ウサギにおいて、赤血球数、血小板数、白血球数、リンパ球数、好酸球数及び骨髓有核細胞数の減少、網状赤血球数の増加、血清中アルブミンの減少、並びに γ -グロブリンの増加が認められ、LD₅₀ は、静脈内投与で 5 mg/kg 超とされた。

5.2 反復投与毒性試験

以下のマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びアカゲザルを用いた反復投与毒性試験の成績が提出された (Cancer Chemother Rep 1965; Suppl. 2: 1-401、和歌山医学 1969; 20: 405-18 等)。

- マウス及びラットにおける5日間反復静脈内投与でのLD₁₀は、それぞれ4.5～5.1 mg/kg/日及び2.2～3.4 mg/kg/日、ラットにおける5日間反復腹腔内投与でのLD₁₀は2.2～3.2 mg/kg/日とされた。
- マウスを用いた2週間反復経口及び腹腔内投与毒性試験では、経口投与で1 mg/kg/日以上、腹腔内投与で0.2 mg/kg/日以上、ウサギを用いた60日間反復静脈内及び皮下投与毒性試験では、静脈内及び皮下投与のいずれも2.5 mg/kg/日群、並びにイヌ及びアカゲザルを用いた14～17日間反復静脈内投与毒性試験では、イヌ及びアカゲザルのいずれも0.76 mg/kg/日群で死亡が認められた。
- すべての動物種で骨髄抑制が認められ、マウスでは下痢、ウサギでは血清中アルブミンの減少及びγ-グロブリンの増加、マウス、イヌ及びアカゲザルでは脾臓の重量低値等が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、げっ歯類を用いる小核試験等の成績が提出され（IARC Monographs 1990; 50: 123-41 等）、いずれの試験でも結果は陽性であった。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験の成績が提出された（Cancer Res 1973; 33: 3069-85、Nat'l Cancer Inst Carinog Tech Rep Ser 1978; 58-1-168 等）。

マウス及びラットにおいて、腹腔内投与又は静脈内投与で造血器腫瘍、並びに肺及び扁平上皮を含む複数の器官及び組織の悪性腫瘍の発現率の上昇が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

マウス、ラット及びウサギを用いた受胎能及び初期胚発生及びばす影響に関する試験、マウス及びラットを用いた催奇形性に関する試験、並びにマウスを用いた出生児に及ぼす影響に関する試験の成績が提出された（Br J Pharmacol Chemother 1959; 14: 149-57、大阪大学医学雑誌 1959; 11: 1907-17 等）。

マウス、ラット及びウサギでは受胎能及び初期胚発生への影響等、マウス及びラットでは胎児致死、催奇形性等、マウスでは出生児死亡率の高値、出生児の成長遅延及び性成熟遅延等が認められた。

5.6 その他の試験

5.6.1 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号）に規定されている安全性確認の必要な閾値を超えて製剤の規格値が設定されている不純物である本薬の類縁物質B群について、ラットを用いた7日間反復投与毒性試験が実施された（表3）。また、本薬の類縁物質B群は本薬と同様に遺伝毒性を示すと考えられるものの、本薬の遺伝毒性を上回るものではないと考える、と申請者は説明している。

表3 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	7日間	0, 0.45, 0.9	0.9: 白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数の低値	—	4.2.3.7.6.2

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 避妊について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌と設定されていることを踏まえ、本薬投与中及び本薬投与後一定期間における妊娠可能な女性及び男性患者の避妊の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の動物試験において、遺伝毒性、胚・胎児に対する催奇形性及び致死作用、並びに出生児の発育及び生存性に対する影響が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌と設定した。以上を考慮すると、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対して、本薬投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行う必要がある旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS法により行われ、定量下限値は 5 ng/mLであった。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬及びメルファラン又はブスルファンとの併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.01 : DA901012 試験<2016 年 11 月~2017 年 8 月>)

自家 HSCT 施行予定の 2 歳以上の小児悪性固形腫瘍患者 9 例及び 16 歳以上の悪性リンパ腫患者 10 例 (PK 解析対象はそれぞれ 9 及び 10 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、①小児悪性固形腫瘍患者では、本薬 200 mg/m²/日を HSCT 施行の 12、11、5 及び 4 日前に 24 時間かけて静脈内投与するとともに、メルファラン 70 mg/m²/日を HSCT 施行の 11、5 及び 4 日前に 1 時間かけて静脈内投与すること、②悪性リンパ腫患者では、本薬 200 mg/m²/日を HSCT 施行の 4 及び 3 日前に 2 時間かけて静脈内投与するとともに、ブスルファン 1 回 0.8 mg/kg を HSCT 施行の 8、7、6 及び 5 日前に 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬初回投与後における本薬の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表4 本薬のPKパラメータ

対象患者	n	C _{eo} i (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/m ²)	Vd (L/m ²)
小児悪性固形腫瘍患者	9	1,521±1,012	21,617±14,121	1.577±0.495	8.206±6.031	16.417±8.526
悪性リンパ腫患者	10	5,797±2,088	21,177±5,159	2.148±0.423	9.027±3.377	26.402±5.545

平均値±標準偏差

6.2.2 本薬及び代謝物の排泄に関する検討

本薬及び代謝物の排泄に関する試験成績として、以下の公表論文等が提出された。当該公表論文等から、ヒトにおいて、本薬は主に肝臓で代謝され、代謝物は主に尿中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

- がん患者1例(PK解析対象は1例)を対象に、¹⁴C 標識体 0.3 mg/kg を2時間かけて静脈内投与し、尿中放射能濃度が検討された。投与24時間後までの放射能の尿中排泄率(投与量に対する割合)は63%であった(J Lab Clin Med 1962; 60: 818-25)。
- がん患者6例(PK解析対象は6例)を対象に、本薬20 mg を静脈内投与し、未変化体及び代謝物の尿中濃度が検討された。投与48時間後までの未変化体及びTEPAの尿中排泄率(投与量に対する割合)は、それぞれ0.16及び1.40%であった(Cancer Chemother Pharmacol 1990; 25: 257-62)。
- がん患者8例(PK解析対象は8例)を対象に、本薬120 mg/m²/日、シクロホスファミド水和物1,500 mg/m²/日及びカルボプラチン400 mg/m²/日をそれぞれ4日間静脈内投与し、4日間投与後の未変化体及び代謝物の尿中濃度が検討された。未変化体、TEPA、モノクロロTEPA及びメルカプツール酸抱合体の4日間投与後の尿中排泄率(投与量に対する割合)は、それぞれ0.5、11、0.5及び11%であった(Anticancer Drugs 2001; 12: 519-24)。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

- 本薬は主に肝臓で代謝されること(4.3.1及び6.2.2参照)から、肝機能障害が本薬のPKに影響を及ぼす可能性はあると考える。加えて、DA901012試験の小児悪性固形腫瘍患者(9例)において、本薬との因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象⁴⁾が6例(66.7%)に認められていること等を踏まえると、本薬の投与により肝機能障害が増悪するおそれがあることから、肝機能障害を有する患者に対しては本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する。
- 本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいこと(6.2.2参照)等から、腎機能障害が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら、DA901012試験の腎機能障害に関連する有害事象の発現状況等を踏まえると(7.R.2.5参照)本薬の投与により腎機能障害が増悪するおそれがあることから、腎機能障害を有する患者に対しては本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する。

⁴⁾ 肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA PTの「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬は主に肝臓で代謝され消失すること（6.2.2 参照）を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与に関する知見については、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 メルファランとの薬物動態学的相互作用について

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬とメルファランとの間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は主に CYP3A4 によって代謝される（4.3.1 参照）ものの、メルファランは CYP3A4 に対する阻害又は誘導作用を示さないことから、メルファランが当該代謝を介して本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- メルファランは非酵素的な加水分解によって代謝されることが報告されている（「アルケラン静注用 50mg 添付文書」参照）ものの、本薬は当該代謝に対して阻害又は誘導作用を示さないことから、本薬が当該代謝を介してメルファランの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬及びメルファランはいずれも P-gp の基質となることが報告されている（PLos One 2013; 8: e61512）ものの、両薬剤は P-gp に対する阻害作用を示さないことから、P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬とメルファランとの薬物動態学的相互作用に関する知見については、引き続き情報収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	DA901012	I	①小児悪性固形腫瘍（2 歳以上）及び②悪性リンパ腫（16 歳以上）患者	19 ① 9 ② 10	①メルファランとの併用で、本薬 200 mg/m ² /日を自家 HSCT 施行の 12、11、5 及び 4 日前に静脈内投与。 ②ブスルファンとの併用で、本薬 200 mg/m ² /日を自家 HSCT 施行の 4 及び 3 日前に静脈内投与。	有効性 安全性 PK

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.01 : DA901012 試験<2016 年 11 月～2017 年 8 月>)

自家 HSCT 施行予定の 2 歳以上の小児悪性固形腫瘍患者及び 16 歳以上の悪性リンパ腫患者（目標症例数：15 例⁵⁾）を対象に、自家 HSCT の前治療としての本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、①小児悪性固形腫瘍患者では、本薬 200 mg/m²/日を HSCT 施行の 12、11、5 及び 4 日前に 24 時間かけて静脈内投与するとともに、メルファラン 70 mg/m²/日を HSCT 施行の 11、5 及び 4 日前に 1 時間かけて静脈内投与すること、②悪性リンパ腫患者では、本薬 200 mg/m²/日を HSCT 施行の 4 及び 3 日前に 2 時間かけて静脈内投与するとともに、ブスルファン 1 回 0.8 mg/kg を HSCT 施行の 8、7、6 及び 5 日前に 1 日 4 回、2 時間かけて静脈内投与することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 19 例（小児悪性固形腫瘍患者 9 例⁶⁾、悪性リンパ腫患者 10 例）が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、骨髄抑制率⁷⁾、生着率⁸⁾、生着までの日数⁹⁾ 及び HSCT 施行 100 日後の生存率の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 有効性の結果 (DA901012 試験、有効性の解析対象集団)

	全体集団 19 例	小児悪性固形腫瘍患者 9 例
骨髄抑制率 (例数)	100% (19 例)	100% (9 例)
生着率 [95%CI] (%)	84.2 [60.4, 96.6]	66.7 [29.9, 92.5]
生着までの日数 (中央値 (範囲))	11.0 (10, 23)	11.0 (10, 23)
HSCT 施行 100 日後の生存率 [95%CI] (%)	89.5 [64.1, 97.3]	77.8 [36.5, 93.9]

安全性について、治験薬投与期間中又は HSCT 施行後 28 日以内の死亡は、小児悪性固形腫瘍患者で 1/9 例 (11.1%) に認められた。死因は心停止¹⁰⁾ であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性は期待でき、本薬は当該前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付け及び有効性について

国内外の診療ガイドライン、並びに自家 HSCT 及び小児悪性腫瘍の代表的な教科書における、小児悪性固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療に関する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

⁵⁾ 小児悪性固形腫瘍患者及び悪性リンパ腫患者をそれぞれ 3 例以上組み入れることとされた。

⁶⁾ 髓芽腫 3 例、非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍 2 例、網膜芽細胞腫、神経芽腫、腎臓杆状細胞腫及びユーイング肉腫各 1 例、組み入れられた患者の年齢は 2～16 歳であった。

⁷⁾ 治験薬投与後から HSCT 施行後 28 日以内に好中球数が 500 /μL 未満となった患者の割合。

⁸⁾ 治験薬投与後から HSCT 施行後 28 日以内に骨髄抑制が認められ、かつ HSCT 施行後に 3 日連続で好中球数が 500 /μL 以上であった患者の割合。

⁹⁾ 治験薬投与後から HSCT 施行後 28 日以内に骨髄抑制が認められ、かつ HSCT 施行後に 3 日連続で好中球数が 500 /μL 以上になった場合の第 1 日目を生着日と定義し、HSCT 施行日から生着日までの日数。

¹⁰⁾ 当該患者は 2 歳の腎臓杆状細胞腫患者であり、自家 HSCT 施行後に胸水及び心嚢液の増加により呼吸状態が悪化し、心停止により死亡に至った。

<診療ガイドライン>

- 造血細胞移植学会ガイドライン第3巻 2014 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編：ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、中枢神経外胚細胞腫瘍、髄芽腫、PNET、中枢神経胚細胞腫瘍において、自家 HSCT の前治療として本薬を含む大量化学療法を行った際の治療成績が記載されている。
- 小児がん診療ガイドライン 2016 年版 一般社団法人日本小児血液・がん学会編：中枢神経外胚細胞腫瘍及び網膜芽細胞腫において、本薬を含む大量化学療法を前治療として自家 HSCT を行った際の治療成績が記載されている。

<教科書>

- The ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation, 6th edition (European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2012, Spain) : 小児の脳腫瘍、生殖細胞腫瘍、骨肉腫及び網膜芽細胞腫に対して、本薬を含む大量化学療法が自家 HSCT の前治療の一つとして記載されている。
- Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th edition (Wiley. 2016, USA) : 神経芽腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、骨肉腫、網膜芽細胞腫及び線維形成小細胞腫瘍に対して、本薬を含む大量化学療法が自家 HSCT の前治療の一つとして記載されている。
- Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th edition (Wolters Kluwer. 2016, USA) : 再発髄芽腫に対して、本薬を含む大量化学療法が自家 HSCT の前治療として最も使用されている旨が記載されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

小児悪性固形腫瘍は成人の悪性固形腫瘍と比較して化学療法の感受性が良好であることから、自家 HSCT を併用した大量化学療法の有効性に期待が寄せられ、自家 HSCT が実施されている（みんなに役に立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床, 改訂 3 版 (医薬ジャーナル社. 2016) ）。自家 HSCT の適応となる小児悪性固形腫瘍患者は、各疾患での高リスクに該当し、かつ当該 HSCT までの化学療法により奏効が得られている（再発の患者の場合は、化学療法に対する反応があること）患者とされている（造血細胞移植学会ガイドライン第3巻 2014）。しかしながら、国内外において、小児悪性固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療として確立された大量化学療法はなく（造血細胞移植学会ガイドライン第2巻 2015）、また、本邦では当該前治療に対する効能・効果を有する抗悪性腫瘍剤も極めて限定的である。

以上のような状況において、国内外の教科書及び診療ガイドラインにおいて、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療の選択肢の一つとして本薬を含む大量化学療法が記載されていること等を考慮すると、本薬は小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、DA901012 試験は、本薬投与時の PK を検討することを主要な目的として実施された非盲検非対照試験であることから、本薬の有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

DA901012 試験は本薬投与時の PK を検討することを主要な目的として実施されており、当該試験結果の解釈には限界があるものの、当該試験における、小児悪性固形腫瘍患者での自家 HSCT 施行 100 日後の生存率 [95%CI] (%) は 77.8 [36.5, 93.9] であった (7.1.1.1 参照)。

また、日本人の小児悪性固形腫瘍患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性が検討された公表論文¹¹⁾ は表 7 のとおりであった。小児悪性固形腫瘍は極めて希少な疾患であることから、当該疾患に対する自家 HSCT の前治療としての本薬の有効性及び安全性を前向きに検討した臨床試験成績は報告されていないものの、本邦において、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療としての本薬の有効性等を検討した使用実績に関する公表論文が複数報告されていること等も考慮すると、小児悪性固形腫瘍患者における自家 HSCT の前治療として、本薬の有効性は期待できると考える。

表 7 日本人の小児悪性固形腫瘍患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性が検討された公表論文

公表論文	対象患者（例数）	本薬の用法・用量	本薬と併用する抗悪性腫瘍剤	有効性の概要
Bone Marrow Transplant 1998; 22: 7-12	胚細胞腫瘍 (6) 神経芽腫 (4) 横紋筋肉腫 (7) 悪性ラブラドイド腫瘍 (1) 肝芽腫 (4) 肺芽腫 (1) 末梢性神経外胚葉腫瘍 (2) ユーイング肉腫 (1) 骨肉腫 (1)	150～300 mg/m ² /日を2日間連日投与し、5日間休薬する。これを2又は3回繰り返す。	・メルファラン ・ブスルファン/ メルファラン ・ブスルファン	HSCTの前治療の施行時にnon-CRであった14例のHSCT施行後の奏効は、CRが5例（肝芽腫3例、胚細胞腫瘍及び肺芽腫各1例）、PRが3例（肝芽腫、悪性ラブラドイド腫瘍及び骨肉腫1例）であった。 HSCTの前治療の施行時にCRであった13例のうち、HSCT施行後に死亡した3例（横紋筋肉腫2例及び神経芽腫1例）を除く10例（胚細胞腫瘍5例、横紋筋肉腫4例及び末梢性神経外胚葉腫瘍1例）が再発せずに生存した（無病生存期間は15～59カ月）。
Pediatr Int 2014; 56: 122-5	神経芽腫 (1)	8 mg/kg/日を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	HSCT施行後2年間CRを維持し生存した。
Int J Clin Oncol 2013; 18: 1114-8*	ユーイング肉腫 ファミリー腫瘍 (1)	200 mg/m ² /日を3日間連日投与する。	ブスルファン/ メルファラン	HSCT施行後79カ月で死亡した。
Pediatr Transplant 2009; 13: 259-62	肝芽腫 (1)	150 mg/m ² /日を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、200 mg/m ² /日を2日間連日投与する。	メルファラン	HSCT施行後の2年間無病生存した。
Childs Nerv Syst 2011; 27: 1019-24	網膜芽細胞腫 (1)	340 mg/m ² /日（1回170 mg/m ² を1日2回）を2日間連日投与する。	メルファラン	HSCT施行後に寛解が認められた。
小児がん 2007; 44: 9-14	髄芽腫 (1)	300 mg/m ² /日を3日間連日投与する。	トポテカン/ カルボプラチン	HSCT施行後にCRが認められた。
小児がん 2004; 41: 65-70	神経芽腫 (4)	250 mg/m ² /日（2歳未満又は体重10kg未満は8 mg/kg/日）を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	4例のHSCT施行後の無病生存期間は、それぞれ19、68、123及び136カ月であった。
小児がん 1993; 30: 18-21	胚細胞腫瘍 (1) 神経芽腫 (2) 横紋筋肉腫 (2)	400 mg/m ² /日（200 mg/m ² を1日2回）を2日間連日投与する。	・メルファラン ・メルファラン/ ブスルファン ・ブスルファン	胚細胞腫瘍患者1例は、HSCT施行6カ月後に転移した。 神経芽腫患者1例は、HSCT施行5カ月後に再発死亡、残りの1例はHSCT施行後6カ月後に再発した。

¹¹⁾ 以下の①及び②に示す検索条件で抽出された公表論文のうち、小児悪性固形腫瘍患者に対して自家 HSCT の前治療としての本薬の抗腫瘍効果等が検討されている公表論文。

- ① JMED Plus、JST Plus 及び JST 7589（2016 年 4 月 15 日時点）を用いて、（i）"チオテパ" and "大量投与" and "造血幹細胞移植"及びその類義語、又は（ii）（i）で検索された公表論文を除く"チオテパ" and "大量投与"及びその類義語。
- ② DRUG U、EMBASE、HCAPLUS 及び MEDLINE（2016 年 4 月 15 日時点）を用いて、（i）Japan に限定し、"THIOTEPA" and "HIGH DOSE" and "HSCT" and "hemato/haemato-"及びその類義語、又は（ii）Japan に限定し、"THIOTEPA" and "HIGH DOSE" and "HEMATO" and "TRANSPLANT"及びその類義語。

公表論文	対象患者（例数）	本薬の用法・用量	本薬と併用する 抗悪性腫瘍剤	有効性の概要
				横紋筋肉腫患者1例はHSCT施行1カ月後に死亡、残りの1例はHSCT施行後6カ月生存した。
小児外科 2003; 35: 79-86	横紋筋肉腫（10）	200 mg/m ² /日を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	大量化学療法後に死亡した2例を除く8例の無病生存期間は18～90カ月であった。
小児がん 1999; 36: 623-7	胸膜肺芽腫（1）	200 mg/m ² /日を4日間投与する。	メルファラン	HSCT施行後9カ月生存した。
小児がん 2006; 43: 233-40*	横紋筋肉腫（3）	200 mg/m ² /日（最大300 mg）を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	HSCT施行後の生存期間は、1例は4カ月、残りの2例は6カ月であった。
小児がん 1999; 36: 45-8	肝芽腫（5）	150～250 mg/m ² /日を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	4例は16～64カ月無病生存中であり、残りの1例は326日後に脳及び肺転移により死亡した。
小児がん 1995; 32: 423-7	PNET（1）	200 mg/m ² /日を2日間連日投与した後、3日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	28カ月間無病生存した。
小児がん 2007; 43: 736-41	網膜芽細胞腫（1）	200 mg/m ² /日を3日間投与する。	ブスルファン	HSCT施行後28カ月生存した。
小児外科 2007; 39: 217-22	胸膜肺芽腫（1）	200 mg/m ² /日を2日間投与する。	メルファラン	HSCT施行後13カ月に死亡した。
小児がん 2008; 45: 61-5	ウィルムス腫瘍（2）	200 mg/m ² /日を2日間連日投与した後、5日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与する。	メルファラン	1例は3年5カ月無病生存した。残りの1例は肺転移巣の縮小が認められたものの、その後転移巣の再増大等により死亡した。
小児がん 1996; 33: 53-6	胚細胞腫瘍（1）	200 mg/m ² /日を3日間連日投与した後、4日間休薬する。その後、同用量を2日間連日投与	ブスルファン	HSCT後1年7カ月無病生存した。
癌と化学療法 1999; 26: 1431-5*	ユーイング肉腫（3） 骨肉腫（1）	200 mg/m ² /日を3日間連日投与する。	メルファラン/ ブスルファン	ユーイング肉腫患者1例はHSCT施行10カ月後に死亡、残りの2例は、HSCT施行後それぞれ16カ月無病生存及び20カ月生存した。 骨肉腫患者1例はHSCT施行後13カ月無病生存した。
Bone Marrow Transplant 1998; 22: 381-3	腎明細胞肉腫（2）	400 mg/m ² /日（200 mg/m ² を1日2回）を2日間連日投与する。	ブスルファン	2例のHSCT施行後の無病生存期間はそれぞれ19及び49カ月であった。

*：16歳未満の患者の結果のみ記載。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載、並びに以下の項における検討の結果から、本薬は小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、DA901012 試験は、本薬投与時の PK を検討することを主要な目的として実施された少数例での非盲検非対照試験であり、かつ有効性の評価項目とされた自家 HSCT 施行 100 日後の生存率は患者背景等の相違によって大きな影響を受ける可能性があることから、当該試験成績に基づく有効性の評価には限界があるものの、上記の国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載に加え、日本人の小児悪性固形

腫瘍患者における自家 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性を検討した公表論文が複数報告されており、本邦において一定の使用実績が蓄積されていること等を考慮すると、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、胃腸障害、骨髄抑制、腎機能障害、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、小児悪性固形腫瘍の治療及び HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

小児悪性固形腫瘍患者とそれ以外の悪性腫瘍患者では、年齢等の患者背景、本薬の用法・用量、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の種類が異なること等から、主に、DA901012 試験における安全性情報及びテスパミン注射液の国内副作用報告のうち、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に関する情報を基に検討した。

DA901012 試験における安全性の概要は、表 8 のとおりであった。

	表 8 安全性の概要（DA901012 試験）	
	例数（％）	
	全体集団 (19 例)	小児悪性固形腫瘍患者 9 例
全有害事象	19 (100)	9 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (100)	9 (100)
死亡に至った有害事象	1 (5.3)	1 (11.1)
重篤な有害事象	2 (10.5)	2 (22.2)
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	0	0

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、発現率が 40%以上の全 Grade の有害事象は、表 9 のとおりであった。

表9 小児悪性固形腫瘍患者で発現率が40%以上の有害事象 (DA901012 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	小児悪性固形腫瘍患者 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	9 (100)
口内炎	9 (100)	8 (88.9)
嘔吐	9 (100)	0
下痢	8 (88.9)	2 (22.2)
食欲減退	7 (77.8)	3 (33.3)
悪心	6 (66.7)	2 (22.2)
ALT 増加	6 (66.7)	0
AST 増加	6 (66.7)	1 (11.1)
低アルブミン血症	6 (66.7)	0
発熱性好中球減少症	5 (55.6)	5 (55.6)
低カリウム血症	5 (55.6)	3 (33.3)
GGT 増加	4 (44.4)	2 (22.2)
発熱	4 (44.4)	0
皮膚色素過剰	4 (44.4)	0

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、死亡に至った有害事象は心停止 1 例 (11.1%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、心停止及び肺水腫各 1 例 (11.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止及び休薬に至った有害事象は認められなかった。なお、心停止により死亡した 1 例 (2 歳の腎臓杆状細胞腫患者) 及び重篤な有害事象である肺水腫を発現した 1 例 (16 歳の髄芽腫患者) は、いずれも自家 HSCT の施行歴を有しており (DA901012 試験における HSCT 施行のそれぞれ 1 年 2 カ月、及び 5 カ月前)、本薬投与後に浮腫、胸水及び心嚢液の増加等が認められた。

また、GPMSP が施行された平成 5 年 4 月以降に申請者が入手したテスパミン注射液に関する国内の重篤な副作用及び未知・非重篤な副作用報告において、自家 HSCT の前治療として使用された 52 例のうち、小児悪性固形腫瘍と考えられた 18 歳以下の患者は 43 例であり、当該患者のうち死亡に至った副作用は 5 例、重篤な副作用は 40 例に認められた。死亡に至った副作用は、肺炎、敗血症、急性腎障害、肺出血及び胃腸出血が各 1 例であり、2 例以上に報告された重篤な副作用は、骨髓機能不全 18 例、好中球数減少及び下痢各 10 例、血小板数減少 9 例、敗血症 4 例、聴力低下、胃腸出血、HUS 及び発熱各 2 例であった。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

海外の市販製剤と本薬との間で用法・用量が異なること等から評価には限界があるものの、DA901012 試験の安全性情報及びテスパミン注射液における国内副作用報告と海外の市販後の安全性情報を比較した結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において認められた重篤な有害事象、並びにテスパミン注射液の国内副作用報告において報告された死亡に至った副作用及び重篤な副作用については、本薬投与時に注意が必要であり、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があるものの、小児悪性固形腫瘍の治療及び HSCT の施行に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

機構は、以下の項では、テスパミン注射液及び海外の市販製剤の添付文書の内容等も考慮した上で、DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者における安全性情報、及び 18 歳以下の小児悪性固形腫瘍患者に対して自家 HSCT の前治療としてテスパミン注射液が使用された際の国内副作用報告を基に、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.2.2 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「細菌感染」、「真菌感染」、「敗血症」及び「肺炎」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、全 Grade の感染症は 3 例（33.3%：細菌感染 3 例、真菌感染 1 例（重複あり））に認められ、Grade 3 以上の感染症は認められなかった。また、重篤な感染症、並びに死亡、投与中止及び休薬に至った感染症は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡に至った感染症は 2 例（敗血症¹²⁾ 及び肺炎¹³⁾ 各 1 例）、重篤な感染症は 5 例（敗血症 4 例、肺炎 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者では重篤な感染症及び死亡に至った感染症は認められなかったものの、テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡を含む重篤な感染症が複数例で報告されていることを考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与時に感染症が発現する可能性がある旨を添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.3 胃腸障害

申請者は、本薬投与による胃腸障害の発現状況について、以下のように説明している。

胃腸障害に関連する有害事象として、MedDRA PT の「悪心」、「胃炎」、「胃腸出血」、「胃腸障害」、「下痢」、「口腔内痛」、「口内炎」、「口内乾燥」、「腸炎」、「腹水」、「腹痛」、「便秘」、「嘔吐」、「肛門の炎症」及び「食欲減退」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者における胃腸障害の発現状況は表 10 のとおりであった。

表 10 小児悪性固形腫瘍患者における胃腸障害の発現状況 (DA901012 試験)		
MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	小児悪性固形腫瘍患者 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
胃腸障害	9 (100)	8 (88.9)
口内炎	9 (100)	8 (88.9)
嘔吐	9 (100)	0
下痢	8 (88.9)	2 (22.2)
食欲減退	7 (77.8)	3 (33.3)
悪心	6 (66.7)	2 (22.2)
腸炎	2 (22.2)	0

¹²⁾ 敗血症で死亡した患者は小脳非定型奇形腫様・ラブドイド腫瘍患者（11 カ月）であり、好中球数減少を合併していた。

¹³⁾ 肺炎で死亡した患者は PNET 患者（4 歳）であった。

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	小児悪性固形腫瘍患者 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
腹痛	2 (22.2)	0
便秘	2 (22.2)	0
肛門の炎症	2 (22.2)	0
胃炎	1 (11.1)	1 (11.1)
腹水	1 (11.1)	1 (11.1)
口腔内痛	1 (11.1)	1 (11.1)
口内乾燥	1 (11.1)	0

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、重篤な胃腸障害、並びに死亡、投与中止及び休薬に至った胃腸障害は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡に至った胃腸障害は 1 例（胃腸出血¹⁴⁾ 1 例）、重篤な胃腸障害は 14 例（下痢 10 例、胃腸出血 2 例、胃腸障害及び口内炎各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、全例で嘔吐が認められており、かつ Grade 3 以上の口内炎の発現率も高いこと、及び②テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡を含む重篤な胃腸障害が複数例で報告されていることを考慮すると、本薬投与時には胃腸障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における胃腸障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA PT の「骨髄機能不全」、「発熱性好中球減少症」、「血小板数減少」及び「好中球数減少」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、全 Grade の骨髄抑制は 5 例（55.6%：発熱性好中球減少症）に認められ、いずれも Grade 3 以上であった。また、重篤な骨髄抑制、並びに死亡、投与中止及び休薬に至った骨髄抑制は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、重篤な骨髄抑制は 28 例（骨髄機能不全 18 例、好中球数減少 10 例及び血小板数減少 9 例（重複あり））に認められ、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において Grade 3 以上の骨髄抑制が 50%以上の患者で認められていること、及び②テスパミンの国内副作用報告において、重篤な骨髄抑制が報告されていることを考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査等を実施

¹⁴⁾ 胃腸出血で死亡した患者は肝芽腫患者（2 歳）であり、自家 HSCT の前治療により粘膜障害から水様性下痢が認められ、その後感染症の合併により血小板の減少及び胃腸出血を発現し、胃腸出血による出血性ショックにより死亡した。

し、異常が認められた場合には感染症の管理、輸血等の適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.5 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

腎機能障害に関連する有害事象として、MedDRA PT の「急性腎障害」、「腎機能障害」及び「血中クレアチニン増加」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、全 Grade の腎機能障害は 2 例（22.2%：急性腎障害 2 例、血中クレアチニン増加 1 例（重複あり））に認められ、いずれも Grade 3 以上であった。重篤な腎機能障害、並びに死亡、投与中止及び休薬に至った腎機能障害は認められなかった。なお、DA901012 試験では、HSCT 施行の 7 日前における eGFR の検査値が、①18 歳未満の患者では 75 mL/min/1.73 m² 未満の場合、②18 歳以上の患者では 45 mL/min/1.73 m² 未満の場合に、HSCT 施行の 5 及び 4 日前の本薬及びメルファランの投与を中止することとされたが、当該規定により本薬及びメルファランの投与を中止した患者は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡に至った腎機能障害は 1 例（急性腎障害 1 例）¹⁵⁾、重篤な腎機能障害は 2 例（急性腎障害及び腎機能障害各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において Grade 3 以上の腎機能障害が認められたこと、②テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡を含む重篤な腎機能障害が複数例で報告されていること等を考慮すると、本薬投与時には腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には、定期的に腎機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の投与を中止する等の適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.6 出血

申請者は、本薬投与による出血の発現状況について、以下のように説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA PT の「胃腸出血」、「肺出血」、「鼻出血」及び「血尿」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、出血は 3 例（33.3%：鼻出血 2 例、血尿 1 例）に認められ、Grade 3 以上の出血は認められなかった。また、重篤な出血、並びに死亡、投与中止及び休薬に至った出血は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡に至った出血は 2 例（胃腸出血¹³⁾ 及び肺出血¹⁶⁾ 各 1 例）、重篤な出血は 2 例（胃腸出血 2 例、肺出血 1 例（重複あり））に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁵⁾ 急性腎障害で死亡した患者は神経芽腫患者（3 歳）であり、本薬、ブスルファン及びメルファランによる前治療後に急性腎不全を発現し、前治療前に合併していた肺真菌症が増悪し、多臓器不全により死亡した。

¹⁶⁾ 肺出血で死亡した患者は神経芽腫患者（4 歳）であり、本薬及びメルファランによる自家 HSCT の前治療後に肺出血により死亡した。なお、当該患者では消化管出血及び VOD を併発していた。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者では重篤な出血及び死亡に至った出血は認められなかったものの、テスパミン注射液の国内副作用報告において、死亡を含む重篤な出血が複数例で報告されていることを考慮すると、本薬投与時には出血の発現に注意が必要である。したがって、本薬投与時に出血が発現する可能性がある旨を添付文書等により医療現場に適切に注意喚起するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.7 肺水腫・浮腫・体液貯留

申請者は、本薬投与による肺水腫・浮腫・体液貯留の発現状況について、以下のように説明している。

肺水腫・浮腫・体液貯留に関連する有害事象として、MedDRA PT の「腹水」、「顔面浮腫」、「限局性浮腫」、「末梢性浮腫」、「胸水」、「肺水腫」及び「心嚢液貯留」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者における肺水腫・浮腫・体液貯留の発現状況は表 11 のとおりであった。

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	小児悪性固形腫瘍患者 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肺水腫・浮腫・体液貯留	4 (44.4)	2 (22.2)
顔面浮腫	3 (33.3)	0
胸水	2 (22.2)	2 (22.2)
肺水腫	2 (22.2)	2 (22.2)
心嚢液貯留	2 (22.2)	1 (11.1)
末梢性浮腫	2 (22.2)	0
腹水	1 (11.1)	1 (11.1)
限局性浮腫	1 (11.1)	0

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、重篤な肺水腫・浮腫・体液貯留は 1 例 (11.1% : 肺水腫) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡、投与中止及び休薬に至った肺水腫・浮腫・体液貯留は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、重篤な肺水腫・浮腫・体液貯留及び死亡に至った肺水腫・浮腫・体液貯留は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、①治験薬との因果関係が否定できない重篤な肺水腫・浮腫・体液貯留が認められたこと、②心停止により死亡に至った患者で胸水及び心嚢液増加が認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には肺水腫・浮腫・体液貯留の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肺水腫・浮腫・体液貯留の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時は観察を十分に行い、異常が認められた場合には利尿剤の投与等の適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.2.8 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害の発現状況について、以下のように説明している。

皮膚障害に関連する有害事象として MedDRA PT の「おむつ皮膚炎」「そう痒症」「紫斑」「脱毛症」「斑状丘疹状皮疹」「皮膚炎」「皮膚乾燥」「皮膚色素過剰」「皮膚剥脱」及び「皮膚疼痛」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者における皮膚障害の発現状況は表 12 のとおりであった。なお、①本薬は高用量投与により皮膚に移行し、皮膚剥離等の皮膚障害が発現する旨が報告されていること（Arch Dermatol 1989; 125: 524-7 等）、②小児悪性固形腫瘍患者に対して本薬を含む大量化学療法が行われた 38 例において皮膚障害（落屑 37 例（97%）、紅斑 36 例（95%）、色素沈着 32 例（84%）、そう痒 26 例（68%））が認められた旨が報告¹⁷⁾されていること（J Am Acad Dermatol 2008; 58: 575-8）等から、DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者では、皮膚障害に対する保清、保湿、刺激の低減等の予防的措置が実施されていた。

表 12 小児悪性固形腫瘍患者における皮膚障害の発現状況（DA901012 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)	
	小児悪性固形腫瘍患者 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	8 (88.9)	0
皮膚色素過剰	4 (44.4)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (22.2)	0
皮膚乾燥	2 (22.2)	0
そう痒症	2 (22.2)	0
脱毛症	1 (11.1)	0
皮膚炎	1 (11.1)	0
おむつ皮膚炎	1 (11.1)	0
紅斑	1 (11.1)	0
皮膚疼痛	1 (11.1)	0
紫斑	1 (11.1)	0
皮膚剥脱	1 (11.1)	0

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において、重篤な皮膚障害、並びに死亡、投与中止及び休薬に至った皮膚障害は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、重篤な皮膚障害及び死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者及びテスパミン注射液の国内副作用報告では、重篤な皮膚障害及び死亡に至った皮膚障害は報告されなかったものの、①本薬は高用量投与により皮膚に移行し皮膚剥離等の皮膚障害が発現する旨が報告されていること（Arch Dermatol 1989; 125: 524-7 等）、②DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者で皮膚障害に対する予防的措置が実施されていたこと等を考慮すると、本薬投与時には皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、本薬投与時に皮膚障害が発現する可能性がある旨を添付文書等により医療現場に適切に注意喚起するとともに、DA901012 試験において実施された皮膚障害に対する予防的措置について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

¹⁷⁾ 当該報告において、皮膚障害の発現予防のため本薬投与後に頻回の入浴等の皮膚ケアが実施されていた。

7.R.2.9 TMA

申請者は、本薬投与による TMA の発現状況について、以下のように説明している。

TMA に関連する有害事象として、MedDRA PT の「溶血性尿毒症症候群」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において TMA は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、重篤な TMA は 2 例（HUS 2 例）に認められ、死亡に至った TMA は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①テスパミン注射液の国内副作用報告において認められた TMA は、併用された抗悪性腫瘍剤等の本薬以外の要因によって発現した可能性も考えられること、②TMA は HSCT の合併症の一つであることが知られていること（造血細胞移植学会ガイドライン第 1 巻 SOS/TA-TMA 2017）等から、現時点において、本薬投与による TMA の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、テスパミン注射液の国内副作用報告において重篤な TMA が報告されていること等を考慮すると、本薬投与時には TMA の発現に注意が必要である。したがって、本薬投与時には定期的に血液学的検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、TMA の発現については引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2.10 VOD/SOS

申請者は、本薬投与による VOD/SOS の発現状況について、以下のように説明している。

VOD/SOS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「静脈閉塞性肝疾患」を集計した。

DA901012 試験の小児悪性固形腫瘍患者において VOD/SOS は認められなかった。

テスパミン注射液の国内副作用報告において、重篤な VOD/SOS は 1 例（静脈閉塞性肝疾患 1 例）に認められ、死亡に至った VOD/SOS は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

テスパミン注射液の国内副作用報告において認められた VOD/SOS は、併用された抗悪性腫瘍剤等の本薬以外の要因によって発現した可能性も考えられること、②VOD/SOS は HSCT の合併症の一つであることが知られていること（造血細胞移植学会ガイドライン第 1 巻 SOS/TA-TMA 2017）等から、現時点において、本薬投与による VOD/SOS の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、テスパミン注射液の国内副作用報告において重篤な VOD/SOS が報告されていること等を考慮すると、本薬投与時には VOD/SOS の発現に注意が必要である。したがって、本薬投与時には定期的な肝機能検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置が行われるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、VOD/SOS の発現については引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」と設定されていた。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」と整備し、設定することが適切と判断した。

7.R.3.1 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果が特定の癌腫に限定しない小児固形腫瘍と設定されていたことから、本薬の投与対象及び効能・効果の適切性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬の投与対象を自家 HSCT の適応となる小児悪性固形腫瘍患者とすることは可能であり、本薬の効能・効果において、特定の癌腫を限定する必要性は低いと考える。以上より、本薬の効能・効果を「小児固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」と設定した。

- ・ 自家 HSCT の適応となる小児悪性固形腫瘍については、国内診療ガイドライン（造血細胞移植学会ガイドライン第3巻 2014）等で規定されており（例：神経芽腫、中枢神経胚細胞腫瘍等）、かつ各小児悪性固形腫瘍に対する自家 HSCT の前治療の種類には明確な差異はないこと。
- ・ 本薬は、国内の診療ガイドライン、複数の公表論文及び海外の教科書において、小児悪性固形腫瘍に含まれる複数の癌腫に対して自家 HSCT の前治療としての有効性が期待できる旨が報告されており（7.R.1 参照）、かつ本薬は忍容可能であったこと（7.R.2 参照）。
- ・ 本邦において、小児悪性固形腫瘍患者における自家 HSCT の前治療に使用可能な抗悪性腫瘍剤は極めて限定的であり、かつ確立された標準的な治療はないこと（7.R.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、本薬は小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等も考慮すると、上記の申請者の説明は受入れ可能である。ただし、効能・効果の記載については、「小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」と整備した上で設定することが適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、メルファランとの併用において、チオテパとして 200 mg/m²/日を 1 日 1 回 2 日間投与し、5 日休薬した後、さらに 2 日間投与する。なお、年齢、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- ・ 点滴静注する際には、通常、1 日 1 回 24 時間かけて投与すること。
- ・ 肥満患者では投与量が過多にならないように、標準体重に基づいた体表面積から換算した投与量を考慮すること。
- ・ 本剤とメルファランとの併用においては、十分な水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保すること。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を以下のように設定することが適切であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項については設定不要と判断した。

<用法・用量>

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200 mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.R.4.1 本薬の用法・用量等について

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

日本人の小児悪性固形腫瘍患者における自家HSCTの前治療としての本薬の使用実績に関する公表論文において、本薬の用法・用量及び併用する抗悪性腫瘍剤は、メルファランとの併用で、本薬200 mg/m²/日を4日間投与する用法・用量が複数報告されていること（7.R.1.1 参照）、及び当該公表論文等を参考に本薬の用法・用量を設定したDA901012試験において一定の忍容性等が認められたことから、当該情報等に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

また、下記の設定根拠等に基づき、①本薬の投与時間、②肥満患者に対する本薬の投与量、並びに③水分補給及び利尿剤の投与について、用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起することとした。

- ① DA901012試験において、本薬は24時間かけて点滴静脈内投与されたこと。
- ② DA901012試験では肥満患者¹⁸⁾であるか否かによらず、本薬の投与量は実体重に基づく体表面積から算出し決定することとされた¹⁹⁾ものの、造血細胞移植学会ガイドライン（第2巻 2015）では、肥満患者に対する自家HSCTの前治療に用いる大量化学療法法の投与量は、標準体重等の補正体重に基づき算出することが推奨されていること。
- ③ 本薬と併用するメルファランの添付文書において、十分な水分補給及び利尿剤の投与を行い十分な尿量を確保する旨が注意喚起されていること（「アルケラン静注用50 mg 添付文書」参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用法・用量については、本薬の投与時間を明確に記載する等して設定することが適切と判断した。また、肥満患者に対する本薬の投与量、並びに水分補給及び利尿剤の投与に係る注意喚起については、いずれも自家HSCTの前治療を実施する上での一般的な留意事項であることに加え、本薬は小児悪性固形腫瘍における自家HSCTに十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、当該注意喚起を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する必要性は低いと判断した。

以上より、本薬の用法・用量を下記のように設定することが適切であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項は設定不要と判断した。

<用法・用量>

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200 mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

¹⁸⁾ 肥満患者は、①6歳未満では肥満度（（実体重－標準体重）/標準体重×100）が15%以上、②6歳以上18歳未満では肥満度が20%以上、③18歳以上ではBMIが25 kg/m²以上と定義された（肥満研究 2002; 8: 96-103 等）。

¹⁹⁾ DA901012試験において、小児悪性固形腫瘍の肥満患者は組み入れられなかった。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、自家 HSCT の前治療として本薬が投与された小児悪性固形腫瘍患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、DA901012 試験における有害事象の発現状況及びテスパミン注射液の国内副作用報告における副作用の発現状況を考慮し、感染症、腎機能障害、肺水腫・浮腫・体液貯留及び出血を設定した。

調査予定症例数については、推定年間使用患者数等を考慮し、50 例と設定した。

観察期間については、DA901012 試験において、本調査の安全性検討事項として設定する事象は概ね自家 HSCT の施行日から 28 日以内に認められていること等から、本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査を実施する旨の申請者の説明を了承した。ただし、本調査の安全性検討事項については、「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、申請者が設定した項目に加えて、胃腸障害、骨髄抑制、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS を設定することが適切であると判断した。また、調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

7.2.1 国内第 I 相試験 (DA901012 試験)

有害事象は、小児悪性固形腫瘍患者 9/9 例 (100%)、悪性リンパ腫患者 10/10 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、小児悪性固形腫瘍患者 9/9 例 (100%)、悪性リンパ腫患者 10/10 例 (100%) に認められた。小児悪性固形腫瘍患者又は悪性リンパ腫患者で発現率が 30%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 小児悪性固形腫瘍患者又は悪性リンパ腫患者で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.1)	例数 (%)			
	小児悪性固形腫瘍患者		悪性リンパ腫患者	
	9 例		10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100)	9 (100)	10 (100)	10 (100)
血液及びリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	5 (55.6)	5 (55.6)	10 (100)	10 (100)
胃腸障害				
下痢	8 (88.9)	2 (22.2)	8 (80.0)	1 (10.0)
悪心	6 (66.7)	2 (22.2)	10 (100)	5 (50.0)
嘔吐	9 (100)	0	6 (60.0)	2 (20.0)
口内炎	9 (100)	8 (88.9)	5 (50.0)	2 (20.0)
口腔障害	0	0	4 (40.0)	2 (20.0)
肛門周囲痛	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
発熱	4 (44.4)	0	4 (40.0)	1 (10.0)
倦怠感	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (10.0)	0
顔面浮腫	3 (33.3)	0	0	0
免疫系障害				
過敏症	0	0	4 (40.0)	1 (10.0)
感染症及び寄生虫症				
細菌感染	3 (33.3)	0	0	0
臨床検査				
ALT 増加	6 (66.7)	0	7 (70.0)	3 (30.0)
GGT 増加	4 (44.4)	2 (22.2)	8 (80.0)	6 (60.0)
AST 増加	6 (66.7)	1 (11.1)	4 (40.0)	1 (10.0)
血中 ALP 増加	0	0	4 (40.0)	1 (10.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	7 (77.8)	3 (33.3)	7 (70.0)	6 (60.0)
低カリウム血症	5 (55.6)	3 (33.3)	4 (40.0)	0
低アルブミン血症	6 (66.7)	0	0	0
低カルシウム血症	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0
神経系障害				
味覚異常	2 (22.2)	0	6 (60.0)	0
精神障害				
不眠症	2 (22.2)	0	3 (30.0)	0
不安	3 (33.3)	0	0	0
腎及び尿路障害				
蛋白尿	3 (33.3)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	1 (11.1)	0	3 (30.0)	0
皮膚色素過剰	4 (44.4)	0	0	0

重篤な有害事象は、小児固形腫瘍患者 2/9 例 (22.2%) に認められ、悪性リンパ腫患者では認められなかった。認められた重篤な有害事象は、心停止及び肺水腫各 1 例であり、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児悪性固形腫瘍患者に対する自家 HSCT の前治療としての一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、腫瘍細胞の DNA をアルキル化し、DNA 合成を阻害することにより、小児悪性固形腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、有効性、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 1 日

申請品目

〔販 売 名〕	リサイオ点滴静注液 100 mg
〔一 般 名〕	チオテパ
〔申 請 者〕	大日本住友製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 7 月 3 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載に加えて、以下の点等も考慮すると、本薬は小児悪性固形腫瘍患者に対する自家 HSCT の前治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- ・ 日本人の小児悪性固形腫瘍患者における自家 HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性を検討した公表論文が複数報告されており、本邦において一定の使用実績が蓄積されていること。
- ・ 本邦では、小児悪性固形腫瘍における自家 HSCT の前治療として有効な治療法は極めて限られていること。

また、機構は、DA901012 試験の試験成績に基づく有効性の評価には限界があるものの、上記の点等を考慮すると、小児悪性固形腫瘍患者における自家 HSCT の前治療として本薬の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、感染症、胃腸障害、骨髄抑制、腎機能障害、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、小児悪性固形腫瘍の治療及び HSCT の施行に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。また、専門委員からは以下の意見が出された。

- 海外の市販製剤の添付文書において、二次性悪性腫瘍の発現リスクが注意喚起されていること等から、当該事象に対する注意喚起の要否を検討する必要があると考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DA901012 試験では二次性悪性腫瘍は認められなかったものの、テスパミン注射液の国内副作用報告において、二次性悪性腫瘍は2例（骨肉腫、甲状腺癌各1例）に認められた。また、悪性リンパ腫患者に対して自家 HSCT の前治療として本薬を使用した際に二次性悪性腫瘍が認められた旨が報告されている（Leuk Lymphoma 2004; 45: 2253-9 等）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

テスパミン注射液の国内副作用報告において認められた二次性悪性腫瘍は、併用された抗悪性腫瘍剤等の本薬以外の要因によって発現した可能性も考えられること等から、現時点において、本薬投与による二次性悪性腫瘍の発現について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、テスパミン注射液の国内副作用報告において二次性悪性腫瘍が認められていることに加え、本薬を自家 HSCT の前治療として使用した際に二次性悪性腫瘍が認められた旨が報告されていること等も考慮すると、本薬投与時には二次性悪性腫瘍の発現に注意が必要である。以上より、本薬投与時に二次性悪性腫瘍が発現する可能性がある旨を添付文書等により医療現場に適切に情報提供するとともに、二次性悪性腫瘍の発現について引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を「小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療」と整備し設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量の項を以下のように設定することが適切であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項については、設定不要と判断した。

<用法・用量>

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m²を24時間かけて点滴静注する。これを2日間連続で行い、5日間休薬した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者の状態により適宜減量する。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、自家 HSCT の前治療として本薬が投与された小児悪性固形腫瘍患者を対象に、調査予定症例数 50 例、観察期間を本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後までと設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査を実施することが適切であると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、申請者が設定した感染症、腎機能障害、肺水腫・浮腫・体液貯留及び出血に加えて、胃腸障害、骨髄抑制、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、DA901012 試験における本調査の安全性検討事項として設定する各事象の発現状況等を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、感染症、胃腸障害、骨髄抑制、腎機能障害、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS を設定する。
- ①調査予定症例数及び②観察期間については、DA901012 試験における調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況等を考慮し、それぞれ①30 例及び②本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後までと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 15 及び 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 感染症 ・ 胃腸障害 ・ 骨髄抑制 ・ 腎機能障害 ・ 出血 ・ 肺水腫・浮腫・体液貯留 ・ 皮膚障害	・ TMA ・ VOD/SOS ・ 二次性悪性腫瘍	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査 ・ 製造販売後臨床試験（拡大試験*の継続試験）	該当なし	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資料の作成及び提供

*：DA901012 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

表 16 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における感染症、胃腸障害、骨髄抑制、腎機能障害、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS の発現状況について検討すること
調査方法	連続調査方式
対象患者	自家 HSCT の前治療として本薬が投与された小児悪性固形腫瘍患者
観察期間	本薬の投与開始から自家 HSCT 施行 28 日後まで
調査予定症例数	30 例
主な調査項目	安全性検討事項：感染症、胃腸障害、骨髄抑制、腎機能障害、出血、肺水腫・浮腫・体液貯留、皮膚障害、TMA 及び VOD/SOS 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原疾患名、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、併用薬、HSCT 実施状況等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.2.01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児悪性固形腫瘍の治療及び HSCT の施行に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるので

あれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査
期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断
する。

[効能・効果]

小児悪性固形腫瘍における自家造血幹細胞移植の前治療

[用法・用量]

メルファランとの併用において、通常、チオテパとして1日1回200mg/m²を24時間かけて点滴静注
する。これを2日間連続で行い、5日間休業した後、さらに同用量を2日間連続で行う。なお、患者
の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、小児のがん化学療法及び造血幹細胞
移植に十分な知識と経験をもつ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ
行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同
意を得てから投与を開始すること。
2. 本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤投与後は重度の骨髄抑制状態となり、その結
果致命的な感染症及び出血等を引き起こすおそれがあるので、下記につき十分注意すること。
 - ・ 患者の状態を十分に観察し、致命的な感染症の発現を抑制するため、感染症予防のための処
置（抗感染症薬の投与等）を行い、必要に応じ無菌管理を行うこと。
 - ・ 輸血及び血液造血因子の投与等適切な支持療法を行うこと。

[禁 忌]

1. 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し致命的となることがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
C _{eo}	plasma concentration at the end of infusion	注入終了時の血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete remission	完全寛解
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPMS	Good Post-Marketing Surveillance Practice	新医薬品等の再審査の申請のための市販後調査の実施に関する基準
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	inhibition constant	阻害定数
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LD ₁₀	10% lethal dose	10%致死量
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MF	master file	原薬等登録原簿
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	not estimable	推定不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PNET	primitive neuroectodermal tumor	原始神経外胚葉性腫瘍
PR	partial remission	部分寛解
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
SOS	sinusoidal obstruction syndrome	類洞閉塞症候群

TEPA	<i>N,N,N'</i> -triethylenephosphoramide	<i>N,N,N'</i> -トリエチレンホスホルアミド
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VOD	hepatic veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した本薬
³² P 標識体		³² P 標識した本薬
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
本薬		チオテパ
類縁物質B群		製剤の純度試験（類縁物質）において相対保持時間 [REDACTED] に溶出する複数の類縁物質の総称